

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ДИАГНОСТИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ

**Кириллова Анастасия Александровна**

**Выпускная квалификационная работа бакалавра**

**Построение динамической модели иммунного  
ответа при специфических онкологических  
заболеваниях**

Направление 010400

Прикладная математика и информатика

Научный руководитель,  
старший преподаватель  
Орехов А.В.

Санкт-Петербург

2017

# Содержание

<b>Введение . . . . .</b>	<b>3</b>
<b>Постановка задачи . . . . .</b>	<b>6</b>
<b>Глава 1. Вводные понятия . . . . .</b>	<b>7</b>
1.1. Иммунный ответ . . . . .	7
1.2. Меланома . . . . .	10
<b>Глава 2. Построение математической модели . . . . .</b>	<b>13</b>
2.1. Схема иммунного ответа . . . . .	13
2.2. Математическая модель . . . . .	15
2.2.1. Незрелые дендритные клетки . . . . .	16
2.2.2. Активированные дендритные клетки . . . . .	17
2.2.3. Наивные Тс-лимфоциты . . . . .	18
2.2.4. Эффекторные Тс-лимфоциты . . . . .	19
2.2.5. Пролиферация Тс-лимфоцитов . . . . .	20
2.2.6. Лекарственный препарат . . . . .	23
<b>Глава 3. Исследование модели . . . . .</b>	<b>25</b>
3.1. Стационарное решение . . . . .	25
3.2. Начальные условия, параметризация . . . . .	28
<b>Заключение . . . . .</b>	<b>30</b>
<b>Список литературы . . . . .</b>	<b>31</b>
<b>Приложение . . . . .</b>	<b>34</b>

## Введение

На современный облик живой природы оказал существенное влияние эволюционный процесс. Одним из важнейших эволюционных приобретений многоклеточных организмов стала система иммунитета. В настоящее время изучением закономерностей и механизмов иммунных реакций организма на чужеродные объекты, а также исследованием строения иммунной системы и разработкой методов лечения различного рода заболеваний занимается медико-биологическая наука — иммунология [1].

Долгое время развитие иммунологии происходило в рамках микробиологической науки и касалось только исследования невосприимчивости организма к инфекциям. В этой области были достигнуты значительные успехи в выявлении причин ряда инфекционных заболеваний. Практическим результатом стала разработка разнообразных способов диагностики, профилактики и лечения инфекционных заболеваний в первую очередь благодаря созданию различного рода вакцин и иммунных сывороток для усиления устойчивости организма к инфекционным агентам. Достижением в исследовании механизмов, характеризующих невосприимчивость организма к возбудителю, стало создание клеточной теории иммунитета, выдвинутой в 1883 году И.И.Мечниковым, согласно которой организм освобождается от патогенных микробов при помощи фагоцитов, и гуморальной теории, сформулированной в 1890 году П.Эрлихом, по которой антитела (гуморальные факторы сыворотки крови) являются главным защитным механизмом от инфекции.

Однако иммунология не ограничивается только исследованием инфекционных заболеваний. Начало XX века ознаменовано зарождением другой ветви иммунологической науки — неинфекционной иммунологии. Вид современной иммунологии в значительной степени определил М. Бернет, в числе прочего рассмотревший иммунитет как реакцию, направленную на

дифференциацию собственных клеток организма от чужеродных в иммунологическом отношении. Кроме того пристальное внимание к неинфекционной иммунологии привлекли результаты работ П. Медавры (1946) об отторжении чужеродных тканей организмом. Тогда стало очевидно, что в основе реакций, возникающих в организме в ответ на введение чужеродных агентов (вне зависимости от их природы), лежат одни и те же иммунологические механизмы.

Результаты исследований в области иммунологии последних 20 лет демонстрируют, что иммунная система — значимое звено в сложнейшем механизме адаптации организма, и подтверждают идею М. Бернета о том, что действие иммунитета главным образом направлено на сохранение и поддержание постоянства внутренней среды организма, нарушение которого может быть вызвано проникновением в организм чужеродных объектов или изменением качества собственных тканей (мутирование клеток, приводящее к образованию злокачественной опухоли). Таким образом, инфекционная иммунология, долгое время являвшаяся частью микробиологии, стала основой для зарождения новой области научных знаний — неинфекционной иммунологии.

За последние 30 лет существенно возрос интерес научного сообщества к математическому моделированию в иммунологии. Все больше разнообразных исследований проводится в этой области и все больше создается математических моделей, рассматривающих иммунный ответ с разных сторон. Достигнутые в иммунологии результаты оказывают непосредственное влияние на способы лечения и всю клиническую практику в медицине.

Выбор способа моделирования зачастую индивидуален и зависит от специфики решаемой задачи. При этом необходимо принимать во внимание широкий диапазон составляющих факторов, способных оказывать значительное влияние на качественные стороны описываемых процессов.

Одним из самых востребованных направлений в научных исследова-

ниях является математическое моделирование физиологических процессов. Особый интерес вызывает физиологические процессы с патологиями. На сегодняшний день медицина объясняет те или иные явления в организме человека в основном эмпирическим путем.

При изучении сложных биохимических процессов в организме возможности экспериментальных исследований несколько ограничены, поскольку некоторые теоретически возможные эксперименты неосуществимы вследствие недостаточно высокого уровня развития экспериментальной техники, что делает математическое моделирование наиболее действенным инструментом.

Математическое моделирование в медицине позволяет устанавливать все более глубокие и сложные взаимосвязи между теоретическими знаниями и накопленным опытом. Интенсивное внедрение такого математического подхода в последние годы значительно увеличило возможности диагностирования и лечения различных заболеваний.

В данной работе строится модель иммунного ответа при злокачественном заболевании, меланоме кожи, описывающая динамику концентрации популяций различных иммунокомпетентных клеток.

## Постановка задачи

Целями данной работы являются:

1. Построение динамической модели иммунного ответа организма при злокачественной меланоме кожи.
2. Исследование построенной математической модели.
3. Нахождение неизвестных коэффициентов для динамической модели иммунного ответа при меланоме.

# Глава 1. Вводные понятия

## 1.1. Иммунный ответ

Любой организм на протяжении всей своей жизни постоянно подвергается неблагоприятному воздействию огромного числа вредоносных бактерий, вирусов, паразитов, аллергенов и прочих. Способность защищать организм от болезнетворных микробов и любых чужеродных веществ с целью сохранения и поддержания гомеостаза организма на клеточном и молекулярном уровне организации и обеспечивать генетическую целостность организма называется *иммунитетом*, за реализацию которого отвечает иммунная система [2]. Каждый вредоносный объект имеет "метку", которую называют *антигеном*. Помимо защиты организма от внешних врагов, иммунитет может уничтожать собственные клетки организма, которые при определенном наборе условий могут стать чуждыми ему. Например, из-за мутаций, старения или перерождения в раковые.

*Иммунная система* является взаимосвязанной и сложно организованной совокупностью органов, тканей, клеток и веществ, которая выявляет и уничтожает потенциальные угрозы для организма, а также контролирует и сохраняет основные функции тканей и органов. Реакция организма на внедрение патогенных агентов определяется как *иммунный ответ*, который подразделяется на врожденный и приобретенный (адаптивный).

К центральным органам иммунной системы в организме человека относятся красный костный мозг и вилочковая железа (тимус), которые обеспечивают образование и созревание предшественников иммунокомпетентных клеток, доставляемых по кровеносным и лимфатическим сосудам к месту заражения патогенными клетками. Периферическими органами являются селезенка, миндалины и лимфоузлы, обеспечивающие непосредственно иммунный ответ.

Первой линией обороны, препятствующей проникновению в организм чужеродных веществ, являются кожа и слизистая оболочка. При нарушении физического барьера следующим активируется *врожденный иммунный ответ*, представляющий собой неспецифическую воспалительную реакцию, не дающую инфекции распространиться по всему организму. Врожденный иммунитет осуществляет первичное разрушение вредоносных микроорганизмов, пока не сформировались механизмы адаптивного иммунного ответа.

*Адаптивный иммунный ответ* обладает способностью отличать собственные клетки организма от чужеродных, запоминать особенности патогенных микроорганизмов при их первом попадании и, в случае их повторного проникновения, стимулировать ускоренную и эффективную иммунную реакцию. Основные функции приобретенного иммунитета выполняют лимфоциты, выявляющие вредоносные вещества в клетках, тканях и крови. По своему функционалу они подразделяются на Т-лимфоциты и В-лимфоциты, на поверхности которых находятся специальные рецепторы для распознавания враждебных агентов [3].

*Т-лимфоциты* обладают уникальной функцией — их деятельность направлена непосредственно против пораженных клеток собственного организма, а не против самих патогенных микроорганизмов. Именно Т-лимфоциты занимаются уничтожением не подлежащих восстановлению структур организма.

Т-клетки формируются прежде всего в тимусе, являются основой иммунного ответа и отвечают за цитотоксический, клеточный иммунитет: разрушают неполноценные клетки организма, зараженные чужеродными веществами путем прямого контакта с ними. На поверхности уничтожаемых клеток в местах контакта лимфоциты оставляют частицы своей мембраны, которые разъедают их внешнюю оболочку и нарушают клеточный барьер, в результате чего клетка погибает [4]. Такие Т-лимфоциты называют Т-



киллерами или цитотоксичными лимфоцитами.

Другой тип Т-клеток — Т-хелперы, которые стимулируют иммунный ответ, то есть усиливают работу цитотоксичных лимфоцитов. Также они передают информацию о проникших в организм вредоносных агентах В-лимфоцитам, которые вырабатывают против них антитела — особые клетки, оказывающие агрессивное воздействие на вредоносные объекты.

В отличие от усиливающих работу иммунного ответа Т-хелперов Т-супрессоры наоборот подавляют реакцию иммунной системы, отвечая за умеренный ответ иммунитета на раздражители.

*В-лимфоциты* образуются в красном костном мозге и обеспечивают гуморальный иммунитет. Только сформированные В-лимфоциты, не успевшие встретиться с антигеном, называются наивными. Небольшая часть наивных В-клеток после встречи с Т-лимфоцитами активируется ими, получает информацию о чужеродных элементах, с которыми справился иммунитет и трансформируется в так называемые клетки памяти. Они являются долгоживущим клоном В-лимфоцитов и содержат информацию обо всех встреченных когда-либо антигенах и в случае повторного попадания в организм носителей этих антигенов вызывают мощный иммунный ответ. Встреча В-лимфоцитов, не преобразовавшихся в клетки памяти, с чужеродными частицами в присутствии Т-клеток помощников стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в сторону плазматических клеток и последующее выделение ими антител.

Антитела представляют собой белковые соединения плазмы крови, специфичные к определенному антигену. Связываясь с определенным участком бактерий или вирусов (антигенной детерминантой), они образуют иммунный комплекс "антиген-антитело", который препятствует размножению вредоносных объектов и нейтрализует выделяемые ими токсины.

## 1.2. Меланома

На сегодняшний день онкоиммунология, развившаяся как часть трансплантационной иммунологии, является одним из перспективных направлений неинфекционной иммунологии. В процессе развития трансплантационной иммунологии некоторые исследователи обратились к словам П. Эрлиха, высказавшего гипотезу о том, что злокачественные новообразования — антигенные и поэтому иммунная система способна распознать их как чужеродные ткани. Но есть ряд заболеваний, на которые иммунная система зачастую не способна дать адекватный иммунный ответ — это специфические онкологические заболевания, при которых нарушается регуляция роста и дифференцировки клеток организма. В результате такого бесконтрольного деления и увеличения клеток появляются новообразованные ткани — *бластома* (опухоль) [5].

Все опухоли подразделяются на две основные группы в зависимости от их возможности к прогрессии и клинико-морфологических особенностей: доброкачественные и злокачественные. Злокачественные опухоли в основном состоят из умеренно- и малодифференцированных клеток. Такие новообразования могут полностью утратить сходство с тканью, из которой они развиваются.

Злокачественные опухоли характеризуются быстрым, зачастую инфильтрирующим ростом, при котором клетки опухоли врастают в окружающие ткани и разрушают их. Кроме того для этого процесса свойственны распространение опухоли в другие участки организма (метастазирование) и повторное развитие новообразования той же структуры на прежнем месте после его удаления (рецидивирование). Метастазы имеют то же гистологическое строение, что и опухоль в первичном очаге, и как правило вторичные очаги могут быть крупнее исходного, поскольку скорость их роста выше.

Около четверти от всех злокачественных опухолей составляют злокачественные заболевания кожи [6]. Меланома в структуре онкологической заболеваемости составляет только 3%. В среднем каждый человек имеет не менее 20 родимых пятен (так называемые родинки, невусы), но ежегодно только 7 человек из 100 тысяч заболевают меланомой. Между тем, меланома является серьезной проблемой из-за своей способности к метастазированию. Наиболее частыми вторичными очагами являются легкие, кожа, мышечные ткани и печень. Метастазы оказывают негативное воздействие на жизненно важные органы и системы и существенно нарушают их функционирование. В большинстве случаев смерть онкологических больных вызвана именно вторичными новообразованиями.

Меланома кожи характеризуется медленным течением на ранней стадии и крайне агрессивным течением болезни при распространении процесса. При всех стадиях заболевания первоначальным методом лечения является хирургическое удаление первичной опухоли. После проведения операции в качестве терапии при высоком риске метастазирования дополнительно применяется иммунологическое лечение, цель которого заключается в уменьшении риска рецидивирования болезни. На последних стадиях онкологические заболевания трудноизлечимы при использовании традиционных методов, поэтому в данных случаях иммунотерапия особенно необходима.

В последнее время достигнут значительный прогресс в лечении меланомы кожи благодаря новейшему и перспективному направлению в иммунологии — *иммунотерапии*, успевшему доказать свою эффективность [7]. Иммунотерапия — это действенный метод лечения многих форм рака иммунологическими препаратами, воздействующими целенаправленно на иммунную систему.

Как и при любых других заболеваниях, состояние иммунитета оказывает существенное влияние на эффективность терапии. Для того чтобы организм справился с болезнью, необходимо активизировать его собствен-

ные защитные ресурсы для сопротивления blastome. Иммуноterapia рака предполагает введение в организм медико-биологических препаратов противоопухолевой активности. Действие медицинского препарата нацеливает иммунную систему на опухолевую ткань и усиливает иммунный ответ организма.

## Глава 2. Построение математической модели

Динамика изменения количества лимфоцитов является одним из основных показателей при иммунном ответе организма на патогенное воздействие. При математическом моделировании такой динамики необходимо учитывать пролиферацию различных типов лимфоцитов [8, 9, 10] и формирование их памяти [11]. Такой подход более достоверно отражает внутренние механизмы изменения количества лимфоцитов в различных популяциях. Это оказало существенное влияние на вид построенной модели, описывающей сложные процессы дифференцировки и пролиферации цитотоксических лимфоцитов в лимфоузле с помощью уравнения в частных производных. В силу упрощения построения модели не учитывалось действие хелперных Т-лимфоцитов при иммунном ответе организма, что позволило сократить число уравнений.

### 2.1. Схема иммунного ответа

Покажем общую структуру моделируемого иммунного ответа, включающего влияние иммунологического лекарственного препарата. Первыми с чужеродным антигеном взаимодействуют антиген-презентирующие клетки (АПК), которые захватывают антиген, перерабатывают его и подают (презентируют) Т-лимфоцитам, распознающим антиген только в комплексе с АПК. Под антиген-презентирующими клетками будем понимать дендритные клетки (ДК).

Все иммунные реакции формируются двумя эффекторными механизмами адаптивного иммунного ответа: клеточным иммунитетом и гуморальным. Так как рассматриваемый препарат в большей степени влияет на выработку цитотоксических Т-лимфоцитов, то будем рассматривать только клеточный иммунный ответ.

Цитотоксические Тс-лимфоциты (Т-киллеры) являются основой им-

мунного ответа и отвечают за клеточный иммунитет. Т-киллеры находят и разрушают неполноценные клетки организма путем прямого контакта с ними. В качестве популяции Тс-лимфоцитов будет выступать концентрация специфичной к определенному антигену части этой популяции.

В рамках модели лекарственный препарат вмешивается в процесс активации лимфоцитов АПК и запускает усиленный ответ Тс-лимфоцитов против опухолевых клеток.

На рис. 1 представлена схема иммунного ответа организма

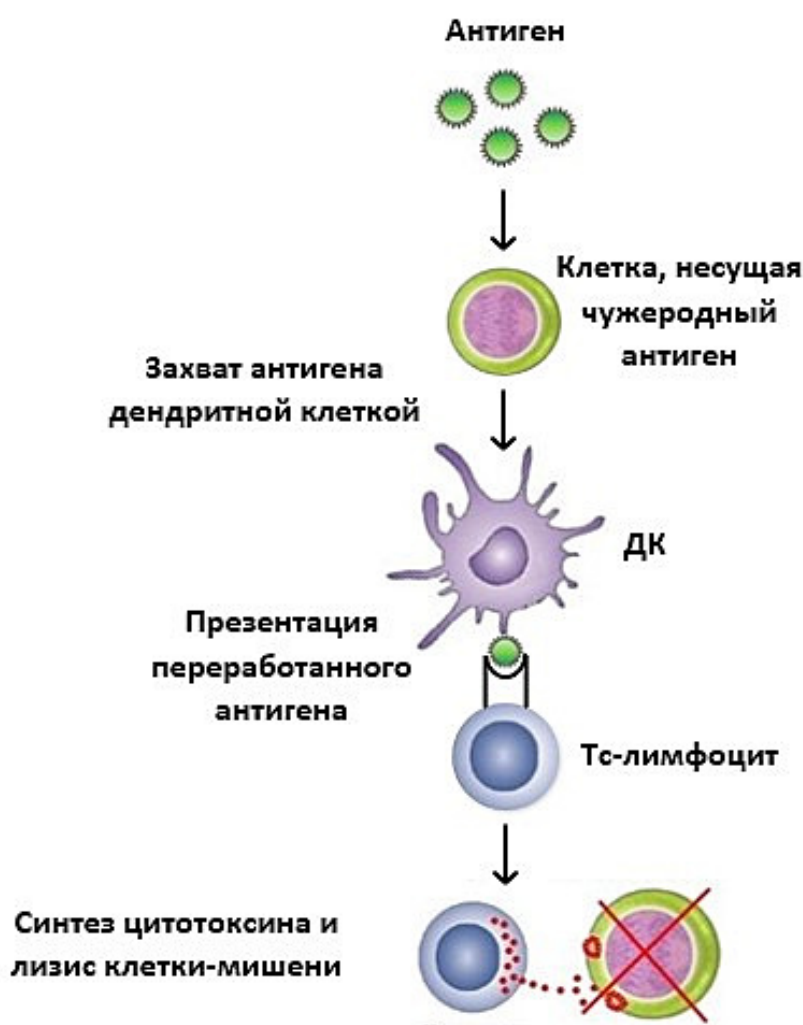


Рис. 1: Схема иммунного ответа

Теперь представим структуру описанных процессов наглядно, разбив их на периоды. На начальном этапе происходит фагоцитоз (захват) незрелыми дендритными клетками антигена и дальнейший переход уже

зрелых ДК в состояние АПК. На второй стадии — презентация антигена зрелыми ДК наивным цитотоксическим лимфоцитам и последующая активация Тс-лимфоцитов через взаимодействие с АПК, а также под влиянием лекарственного препарата. На третьей стадии происходит пролиферация (деление) и дифференцировка Тс-лимфоцитов, и на завершающей — уход дифференцировавшихся Тс-лимфоцитов из лимфоузла и осуществление иммунного ответа путем разрушения патогенных клеток.

## 2.2. Математическая модель

Согласно стандартным подходам к моделированию живых систем построена система обыкновенных дифференциальных уравнений рассматриваемой модели. Концентрацию антигена в организме, соответствующую размеру опухоли, примем за постоянную величину  $S$ . Ее изменение можно не учитывать, так как цель данного исследования — выявить, как влияет лечебный препарат на конечное число эффекторных клеток (Тс-лимфоцитов), которые и будут бороться с опухолью, для эффективного воздействия на иммунную систему. Модель содержит пять обыкновенных дифференциальных уравнений и одно уравнение в частных производных, и является частным случаем ранее построенной общей модели иммунного ответа.

Переменные величины, используемые в математической модели, и их биологические значения:

$P_0$  — концентрация незрелых дендритных клеток на периферии;

$P$  — концентрация активированных дендритных клеток в лимфоузле;

$C_0$  — концентрация наивных Т-лимфоцитов;

$M$  — концентрация лекарственного препарата;

$C_k$  — концентрация эффекторных Тс-лимфоцитов.

### 2.2.1. Незрелые дендритные клетки

В периферической лимфоидной ткани антиген-презентирующие клетки представлены несколькими типами специализированных клеток, способных усваивать антиген и представлять его на своей поверхности в иммуногенной форме для распознавания. По большей части это макрофаги, В-лимфоциты и дендритные клетки.

Выбор дендритных клеток в качестве антиген-презентирующих клеток при построении модели обусловлен тем, что из всех профессиональных АПК они являются наиболее эффективными (ДК активнее в 100 раз по сравнению с макрофагами и в 1000 раз по сравнению с В-лимфоцитами). В ходе иммунного ответа дендритные клетки выступают переносчиком информации, сообщая иммунной системе о проникновении чужеродных агентов в организм.

Незрелые ДК мигрируют к месту обнаружения антигена и первыми вступают в реакцию с ним. Последующее созревание дендритных клеток следует за так называемой активацией, индуцируемой взаимодействием с чужеродным объектом. Следующим этапом жизненного цикла клеток становится фагоцитоз антигена и его переработка для презентации Т-лимфоцитам, что вызывает активацию последних.

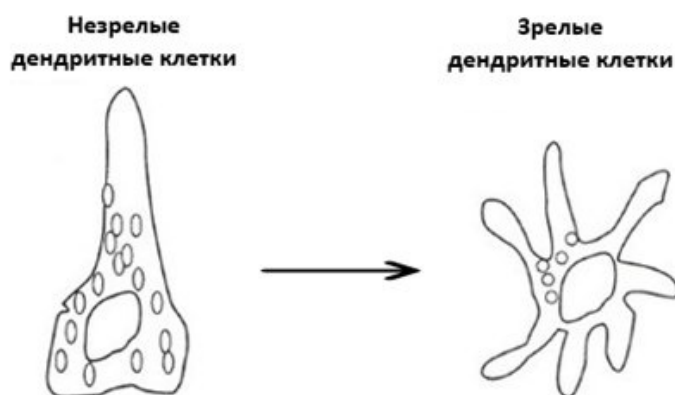


Рис. 2: Захват дендритной клеткой антигена



На рис. 2 представлено изменение структуры дендритной клетки после захвата антигена и перехода в АПК.

Далее ДК мигрируют в лимфатический узел и возбуждают развитие иммунного ответа. Таким образом, созревшие ДК покидают популяцию незрелых клеток и переходят в популяцию зрелых дендритных клеток. Уравнение, описывающее динамику изменения концентрации незрелых ДК на периферии, имеет следующий вид:

$$\frac{dP_0}{dt} = \sigma_p - \varphi_p P_0 S - \omega_p P_0, \quad (1)$$

$\sigma_p$  — естественный прирост дендритных клеток;

$\varphi_p P_0 S$  — перемещение в лимфоузел ДК, захвативших антиген, для его представления Т-лимфоцитам;

$\omega_p P_0$  — естественный распад (апоптоз);

$\varphi_p$  — коэффициент, учитывающий вероятность встречи дендритной клетки с антигеном;

$\omega_p$  — показатель смертности (скорость естественного распада клеток).

### 2.2.2. Активированные дендритные клетки

При столкновении с патогенами ДК проходят сложный процесс активации и созревания, при котором теряется способность захватывать антиген, но приобретается возможность активировать иммунитет. Процедура созревания клеток подразумевает изменения в морфологии и подвижности, смещение комплекса тканевой совместимости на поверхность клетки, усиленную экспрессию коstimуляторных молекул, а также производство цитокинов.

Значительная особенность зрелых дендритных клеток — наличие на их поверхности специфичных коstimулирующих молекул, необходимых для активации наивных Т-лимфоцитов и преобразования их в эффекторные

клетки иммунного ответа. Собственно, наличие указанных молекул на поверхности ДК и делает их антиген-презентирующими клетками, позволяя участвовать в развитии адаптивного иммунного ответа.

Захват незрелыми дендритными клетками антигена и дальнейшее их созревание обеспечивает приток уже зрелых, активированных взаимодействием с чужеродным агентом, клеток в лимфоузел. Уравнение, описывающее динамику изменения концентрации активированных ДК в лимфоузле, имеет следующий вид:

$$\frac{dP}{dt} = \varphi_p P_0 S - \omega_p P, \quad (2)$$

$\varphi_p P_0 S$  — приток захвативших антиген ДК в лимфоузел и одновременный переход зрелых ДК в состояние АПК;

$\omega_p P$  — естественная убыль (смертность).

### 2.2.3. Наивные Тс-лимфоциты

Т-лимфоциты синтезируются в основном в тимусе и являются основой иммунного ответа, разрушая неполноценные клетки организма, зараженные чужеродными веществами [12]. Завершение развития лимфоцитов в тимусе приводит к формированию субпопуляции наивных Т-клеток. Но это еще не означает, что созданные Т-лимфоциты способны мгновенно вступать в реакцию нейтрализации и уничтожения чужеродных объектов. Прежде чем Т-клетки смогут проявить свой потенциал, должно произойти созревание таких наивных клеток.

Дендритные клетки презентуют антиген для специфического распознавания Т-лимфоцитом. Считается, что после миграции в лимфоидную ткань одна зрелая дендритная клетка может активировать до пяти тысяч Т-клеток в течение одного часа.

Наивные Т-лимфоциты первый раз встречаются антиген в наиболее

близкой к месту его проникновения лимфоидной ткани. Одновременно с этим происходит отбор Т-клеток, способных распознать чужеродные вещества.

Распознавание антигена на поверхности дендритных клеток — сложный биологический процесс, включающий многие дополнительные факторы. В силу специфичности Т-лимфоцитов к одному определенному антигену, среди всех лимфоцитов, проникших в лимфоузел, только 1 из 10<sup>5</sup> способен к специфической реакции. Не прошедшие отбор клетки покидают лимфоидный орган, чтобы в дальнейшем снова вступить в процесс поиска соответствующего по специфичности антигена.

Уравнение, описывающее динамику изменения концентрации наивных Тс-лимфоцитов, имеет следующий вид:

$$\frac{dC_0}{dt} = \sigma_c - \alpha_h \frac{PM}{PM + P^*C_0} C_0 - \omega_c C_0, \quad (3)$$

$\sigma_c$  — естественный прирост;

$\alpha_h \frac{PM}{PM + P^*C_0} C_0$  — активация Тс-лимфоцитов в результате встречи с АПК и под воздействием лекарственного препарата;

$\omega_c C_0$  — естественная убыль;

$\alpha_h$  — вероятность встречи Т-лимфоцитов и АПК;

$P^*$  — константа;

$\omega_c$  — показатель смертности (скорость естественного распада клеток).

#### 2.2.4. Эффекторные Тс-лимфоциты

Уникальность Т-лимфоцитов состоит в том, что их активность направлена исключительно против собственных пораженных клеток организма, а не против того, что их поразило.

В процессе своего развития популяция активированных Т-лимфоцитов проходит стадию активной пролиферации и дифференци-

ровки в зрелые эффекторные клетки под влиянием различных факторов.

Распознавание зрелыми цитотоксическими Т-клетками антигена и последующий переход в эффекторную фазу развития иммунного ответа вызывает синтез и секрецию цитотоксина (цитотоксический белок перфторин), нарушающий защитный барьер патогенных клеток и обеспечивающий некроз или апоптоз клеток-мишеней [4]. Важно, что после воздействия эффекторных Т-клеток на зараженные клетки организма цитотоксические лимфоциты остаются жизнеспособными и могут участвовать в нескольких циклах лизиса клетки-мишени, при этом сами не разрушаясь.

Уравнение, описывающее динамику изменения концентрации эффекторных Тс-лимфоцитов, имеет следующий вид:

$$\frac{dC_k}{dt} = 2^\nu \hat{p}_c(\nu)C - \hat{\omega}_c(\nu)C_k. \quad (4)$$

$2^\nu \hat{p}_c(\nu)C$  — приток поделившихся  $\nu$ -раз цитотоксических Тс-лимфоцитов;

$\hat{\omega}_c(\nu)C_k$  — естественная убыль клеток;

$\hat{p}_c$  — обратная к функции, определяющей время, затрачиваемое на один клеточный цикл;

$\hat{\omega}_c$  — функция, определяющая вероятность апоптоза клеток;

$\nu$  — коэффициент, характеризующий максимальное число делений клеток.

Опишем процесс пролиферации и дифференцировки Тс-лимфоцитов более подробно в следующем параграфе.

## 2.2.5. Пролиферация Тс-лимфоцитов

Важным показателем иммунного ответа на патогенное воздействие является динамика лимфоцитов. При описании такой динамики пролиферация лимфоцитов является существенным фактором, оказывающим зна-

чительное влияние на понимание внутренних механизмов изменения числа клеток.

Важной особенностью активации клеток является то, что процесс развития наивных клеток до эффекторных занимает длительный период времени (несколько суток) и включает в себя несколько стадий созревания (деление, дифференцировка, миграция), на каждой из которых изменяется конфигурация синтезируемых ими молекул и комбинация рецепторов на их поверхности [13, 14].

Как показывают экспериментальные исследования, динамика дифференцировки клетки имеет прямую связь с количеством делений, пройденных клеткой [15]. Помимо этого скорость деления клетки также зависит от числа пройденных ею делений [16, 17]. Это оказало существенное влияние на вид построенной модели, учитывающей количество делений, пройденное каждой клеткой.

Рассмотрим пролиферацию лимфоцитов как процесс движения клетки по прямой пролиферации согласно подходу, предложенному в работе [8, 9]. Опишем этот процесс подробнее.

Будем моделировать число пройденных клеткой делений точками на числовой прямой. Отложим несколько последовательных отрезков единичной длины, соответствующих одному полному делению клетки (т.е. одному клеточному циклу). Тогда для любой делящейся клетки на этой прямой найдется только одна точка, которая будет соответствовать этой клетке, зная координату которой, можно будет с точностью сказать, какое число делений прошла клетка. Данная прямая называется *прямой пролиферации*, которую будем ассоциировать с осью  $Oz$  декартовой системы координат. Будем понимать точки  $z_i$ , являющиеся натуральными числами, как точки, в которых выполняется митоз клетки (физическое разделение клетки на две новых). Тогда число поделившихся клеток будет равно  $2^z N_0$ , где  $N_0$  — первоначальная концентрация клеток, начавших процесс деления, а  $z$  —

координата на прямой пролиферации.

При моделировании деления клеток не будем рассматривать процесс миграции клеток. Но будем учитывать, что скорость пролиферации и вероятность апоптоза Тс-лимфоцитов зависят от числа пройденных делений. Тогда опишем процесс пролиферации цитотоксических лимфоцитов в лимфоузле с помощью дифференциального уравнения в частных производных, принимающего следующий вид:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\hat{p}_c(z) \frac{\partial C}{\partial z} - \hat{\omega}_c(z) C, \quad (5)$$

с начальным условием

$$C(0, z) = 0 \quad (6)$$

и граничным условием

$$C(t, z)|_{z=0} = \frac{PMC_0}{\hat{p}_c(0)(PM + P^*C_0)} \quad (7)$$

Вид функций скорости пролиферации  $\hat{p}_c(z)$  и убыли  $\hat{\omega}_c(z)$  Т-лимфоцитов определялся эмпирически на основании данных из литературы (рис. 3).

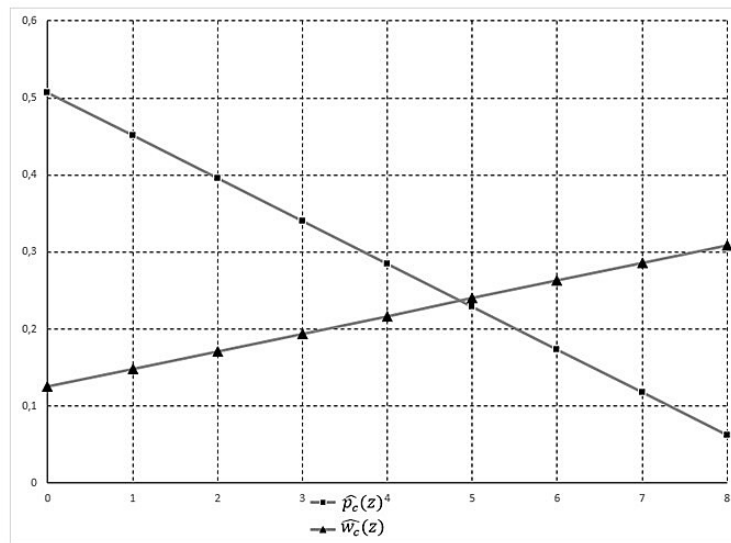


Рис. 3: Графики эмпирических функций скорости пролиферации  $\hat{p}_c(z)$  и убыли  $\hat{\omega}_c(z)$  Т-лимфоцитов

## 2.2.6. Лекарственный препарат

Онкологические заболевания на последних стадиях зачастую не поддаются излечению традиционными методиками, что делает иммунотерапию весьма перспективным направлением. Для лечения неоперабельной меланомы поздней стадии, а также при высоком риске метастазирования у взрослых пациентов при неэффективности или непереносимости предыдущей терапии последние шесть лет применяется достаточно новое лекарственное средство — ипилимумаб [18].

В отличие от стандартной химиотерапии и молекулярно-таргетной терапии, данный препарат не борется непосредственно с опухолью. Ипилимумаб ингибирует активность CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), достаточно изученного клеточного компонента, который является важным регулятором активации цитотоксических Т-лимфоцитов. Медикаментозный препарат блокирует тормозные сигналы CTLA-4, что впоследствии приводит к увеличению количества Т-киллеров. Кроме того снижается регуляторная функция Т-лимфоцитов в области опухоли, из-за чего усиливается противоопухолевый иммунный ответ и стимулируется весьма агрессивная иммунная реакция на патогенные клетки организма.

Лечение препаратом проводится в виде внутривенных инъекций каждые 3 недели, совокупно — 4 инфузии. Особенностью ипилимумаба является высокоспецифичная активность и редкое наличие побочного эффекта. Клинические исследования показали, что противоопухолевый эффект препарата сохраняется в течение нескольких лет после окончания терапии.

Уравнение, описывающее динамику изменения концентрации лекарственного препарата, имеет следующий вид:

$$\frac{dM}{dt} = \hat{\lambda}_m - \omega_m M, \quad (8)$$

$\hat{\lambda}_m$  — поступление препарата извне;

$\omega_m M$  — естественная убыль;

$\omega_m$  — показатель смертности (скорость естественного распада клеток).

В качестве показателя смертности будем рассматривать величину, обратную периоду полувывода препарата из организма, который составляет 15 суток.

Зададим функцию, отвечающую за поступление препарата в организм, следующим образом:

$$\hat{\lambda}_m = \begin{cases} \beta l, & t \in V, \\ 0, & t \in V, \end{cases}$$

где  $\beta$  — доза препарата,  $l$  — константа,  $V$  — день ввода препарата.



## Глава 3. Исследование модели

### 3.1. Стационарное решение

Для отыскания неизвестных коэффициентов модели рассмотрим стационарное решение динамической системы дифференциальных уравнений. Феноменологический смысл стационарного решения системы дифференциальных уравнений в нашем контексте состоит в том, что количество лимфоцитов различных типов является постоянной величиной. Тогда первые пять уравнений преобразуются в систему алгебраических уравнений:

$$\begin{aligned} 0 &= \sigma_p - \varphi_p P_0 S - \omega_p P_0, \\ 0 &= \varphi_p P_0 S - \omega_p P, \\ 0 &= \sigma_c - \alpha_h \frac{PM}{PM + P^* C_0} C_0 - \omega_c C_0, \\ 0 &= 2^\nu \widehat{p}_c(\nu) C - \widehat{\omega}_c(\nu) C_k, \\ 0 &= \widehat{\lambda}_m - \omega_m M. \end{aligned} \tag{9}$$

И последнее уравнение — линейное неоднородное дифференциальное уравнение в частных производных первого порядка:

$$0 = -\widehat{p}_c(z) \frac{\partial C}{\partial z} - \widehat{\omega}_c(z) C. \tag{10}$$

Перепишем уравнение (10) в виде:

$$\widehat{p}_c(z) \frac{\partial C}{\partial z} = -\widehat{\omega}_c(z) C.$$

Составим соответствующее ему уравнение характеристик:

$$\frac{dz}{\widehat{p}_c(z)} = -\frac{dC}{\widehat{\omega}_c(z) C} \tag{11}$$

Функции  $\widehat{p}_c(z)$  и  $\widehat{\omega}_c(z)$  — линейные, для удобства зададим их в общем виде:

$$\widehat{\omega}_c(z) = az + b, \quad \widehat{p}_c(z) = kz + b.$$

Перепишем уравнение характеристик с учетом вида функций  $\widehat{p}_c(z)$  и  $\widehat{\omega}_c(z)$ :

$$\frac{kz + d}{az + b} dz = -\frac{dC}{C}.$$

Получили обыкновенное дифференциальное уравнение с разделяющимися переменными, проинтегрируем его:

$$\int \frac{kz + d}{az + b} dz = -\int \frac{dC}{C}.$$

Найдем интеграл, стоящий в левой части уравнения:

$$\begin{aligned} \int \frac{kz + d}{az + b} dz &= \frac{k}{a} \int \frac{(z + \frac{b}{a}) - \frac{b}{a} + \frac{d}{k}}{z + \frac{b}{a}} dz = \frac{k}{a} \cdot \left( \int dz + \int \frac{\frac{d}{k} - \frac{b}{a}}{z + \frac{b}{a}} dz \right) = \\ &= \frac{kz}{a} + \frac{k}{a} \cdot \left( \frac{d}{k} - \frac{b}{a} \right) \cdot \ln |az + b| \end{aligned}$$

и интеграл, стоящий в правой части уравнения:

$$-\int \frac{dC}{C} = -\ln C.$$

Таким образом, получаем:

$$\frac{kz}{a} + \frac{bk - ad}{a^2} \cdot \ln |az + b| = -\ln C + \ln \widetilde{C}, \quad \widetilde{C} = const.$$

Тогда решение уравнения (11):

$$C = e^{-\frac{kz}{a}} \cdot |az + b|^{\frac{bk - ad}{a^2}} \cdot \widetilde{C}.$$

Теперь воспользуемся граничным условием (7):

$$C|_{z=0} = \tilde{C} \cdot |b| \frac{bk - ad}{a^2} = \frac{PMC_0}{\widehat{p}_c(0)(PM + P^*C_0)}.$$

Выразим отсюда константу  $\tilde{C}$  и окончательно найдем решение уравнения (11) — функцию  $C$ :

$$C = \frac{PMC_0 \cdot e^{-\frac{kz}{a}} \cdot |az + b| \frac{bk - ad}{a^2}}{(PM + P^*C_0) \cdot |b| \frac{bk - ad}{a^2}}.$$

Теперь разрешим алгебраическую систему уравнений (9) относительно неизвестных  $P_0, P, C_0, M, C_k$ . Найдем функции  $P_0, P$  из первого и второго уравнений системы (9) соответственно:

$$P_0 = \frac{\sigma_p}{\varphi_p S + \omega_p}, \quad (12)$$

$$P = \frac{\varphi_p \sigma_p S}{(\varphi_p S + \omega_p) \omega_p}. \quad (13)$$

Для нахождения функции  $C_0$  из третьего уравнения системы (9), перепишем это уравнение в виде полинома второй степени:

$$(\omega_c P^*) \cdot C_0^2 + (\alpha_h PM + \omega_c PM - \sigma_c P^*) \cdot C_0 - \sigma_c PM = 0$$

Вычислим дискриминант квадратного уравнения:

$$D = (\alpha_h PM + \omega_c PM - \sigma_c P^*)^2 + 4\omega_c \sigma_c P^* M.$$

Тогда функция  $C_0$  будет иметь следующий вид:

$$C_0 = \frac{(\alpha_h PM - \omega_c PM + \sigma_c P^*) + \sqrt{D}}{2\omega_c P^*}. \quad (14)$$

Найдем функцию  $C_k$  из четвертого уравнения системы (9):

$$C_k = \frac{2^\nu \hat{p}_c(\nu) C}{\hat{\omega}_c(\nu)}. \quad (15)$$

Из пятого уравнения системы (9) выразим функцию  $M$ :

$$M = \frac{\hat{\lambda}_m}{\omega_m}. \quad (16)$$

Полученные соотношения (12)–(16) являются стационарным решением построенной модели иммунного ответа и были использованы при подборе коэффициентов модели.

### 3.2. Начальные условия, параметризация

Начальные условия модели имеют следующий вид:

$$P_0 = P_0^*, C_0 = C_0^*, P \equiv 0, M \equiv 0, C_k \equiv 0. \quad (17)$$

Для определения неизвестных коэффициентов модели были использованы

Таблица 1: Значение параметров

Коэффициент	Значение	Единицы
$\sigma_p$	416	л <sup>-1</sup> день <sup>-1</sup>
$\sigma_c$	307	л <sup>-1</sup> день <sup>-1</sup>
$\varphi_p$	5,25	день <sup>-1</sup>
$\omega_p$	0,36	день <sup>-1</sup>
$\omega_c$	0,048	день <sup>-1</sup>
$\omega_m$	0,067	день <sup>-1</sup>
$\alpha_h$	8,2	день <sup>-1</sup>
$P^*$	7	—

данные из литературы, а также данные анализов 10 пациентов, проходивших лечение меланомы кожи иммунотерапией в отделении онкоиммунологии НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова. Подбор параметров осуществлялся с использованием соотношений (12)–(16) и сравнением полученных результатов с клиническими данными. Численная реализация была проведена на языке программирования  $C++$ . Полученные результаты приведены в таблице 1.

## Заключение

В ходе данной работы были выполнены все поставленные задачи. Построена модель иммунного ответа при злокачественной меланоме кожи, учитывающая характер лечения иммунотерапией. Эта модель содержит пять обыкновенных дифференциальных уравнений и одно уравнение в частных производных. Были найдены неизвестные коэффициенты модели.

Представленная модель описывает иммунный ответ системы клеточного иммунитета. Особенностью модели является использование дифференциального уравнения в частных производных, которое позволяет учитывать генетические особенности пролиферации лимфоцитов, напрямую зависящей от числа делений, пройденных клеткой.

В дальнейшем предполагается усложнение модели путем включения в нее некоторых неучтенных факторов иммунного ответа для более полного описания протекающих процессов онкологических заболеваний и исследование результатов лечения меланомы методом иммунотерапии, основанное на сравнении результатов математического моделирования с реальными клиническими данными. Продолжение этой работы предполагается проводить на базе научного отдела онкоиммунологии НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова.

## Список литературы

- [1] Ярилин А. А. Иммунология: учебник М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
- [2] Travis J. On the Origin of the Immune System // Science, 2009. P. 580—582.
- [3] Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. 432 с.
- [4] Arthur Rabson, Ivan M. Roitt, Peter J. Delves. Really Essential Medical Immunology, 2005. P. 90-100.
- [5] Давыдовский И. В. Общая патология человека. Изд. 2-е М.: Медицина, 1969. 611 с.
- [6] Виды онкологических заболеваний: опухоли кожи (меланома, рак кожи и др.) <http://www.help-patient.ru/oncology/types/derm>
- [7] Новик А. В., Балдуева И. А., Проценко С. А. и др. Современные методы иммунотерапии метастатической меланомы // Вопросы онкологии. 2016. Т. 62. №5. С. 580–587.
- [8] Кузнецов С. Р. Математическая модель иммунного ответа на примере системной красной волчанки // В сборнике: Труды семинара «Компьютерные методы в механике сплошной среды». 2014–2015 гг. СПб.: Изд-во С.-Петербур. ун-та, 2016. С. 3-28.

- [9] Кузнецов С. Р. Математическая модель иммунного ответа // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 10. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. 2015. № 4. С. 72-87.
- [10] Кузнецов С. Р., Лыкосов В. М., Орехов А. В., Шишкин В. И. Модель пролиферации и дифференцировки неоднородной клеточной популяции // В кн.: Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии. III Международная научная Интернет-конференция: Материалы конференции. 2014. С. 95–103.
- [11] Кузнецов С. Р., Лыкосов В. М., Орехов А. В., Шишкин В. И. Процесс формирования иммунной памяти Т-лимфоцитов и его зависимость от числа пройденных клетками делений // В сборнике: Устойчивость и процессы управления. Материалы III международной конференции. 2015. С. 487–488.
- [12] Murphy K., Travers P., Walport M. Janeway's Immunobiology. — New York: Garland Science, 2011. — 888 p.
- [13] Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Ярилин А. А. Иммунология. Атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.
- [14] Anderson P. Post-transcriptional control of cytokine production // Nat. Immunol. 2008. Vol. 9, N 4. P. 353–359.
- [15] Grogan J. L., Mohrs M., Harmon B., Lacy D. A., Sedat J. W., Locksley R. M. Early transcription and silencing of cytokine genes underlie polarization of T helper cell subsets // Immunity. 2001. Vol. 14, N 3. P. 205–215.
- [16] Lee H. Y., Perelson A. S. Modeling T cell proliferation and death in vitro based on labeling data: generalizations of the Smith-Martin cell cycle model // Bull. Math. Biol. 2008. Vol. 70, N 1. P. 21–44.



- [17] Luzyanina T., Roose D., Schenkel T., Sester M., Ehl S., Meyerhans A., Bocharov G. Numerical modelling of label-structured cell population growth using CFSE distribution data // Theor. Biol. Med. Model. 2007. Vol. 4. P. 26.
- [18] Иммуноterapia — начало "новой эры" в лечении рака  
<https://www.euroonco.ru>

## Приложение

Поиск неизвестных коэффициентов модели.

Program.cs

```
using System;
using System.Collections.Generic;
using System.Linq;
using System.Text;
using System.Threading.Tasks;

namespace ConsoleApplication1
{
    class Program
    {
        static void Main(string[] args)
        {
            Solution s1 = new Solution();
            s1.Main();
        }
    }
}
```

Solution.cs

```
using System;
using System.Collections.Generic;
using System.Linq;
using System.Text;
using System.Threading.Tasks;
```

```

namespace ConsoleApplication1
{
    class Solution
    {
        double Gp, Gc;
        double Fp;
        double S;
        double Wp, Wc, Wm;
        double AlphaH;
        double Pstar, Mres;
        double Nu, z, Eps;
        double a, b, k, d;

        public void Main()
        {
            Gp = 455;
            Gc = 243;
            Fp = 5;
            S = 100;
            Wp = 0.052;
            Wc = 0.003229;
            Wm = 0.0667;
            AlphaH = 15;
            Pstar = 5;
            Nu = 8;
            a = -0.0556;
            b = 0.507;
            k = 0.023;
            d = 0.125;
        }
    }
}

```

```

z = 8;
Mres = 3;
double P0res = P0(Gp, Fp, S, Wp);
double Pres = P(Gp, Fp, S, Wp);
double Dres = D(AlphaH, Wc, Gc, Pstar, Pres, Mres);
double C0res = C0(AlphaH, Wc, Gc, Pstar, Pres, Mres,
Dres);
double Cres = C(k, a, b, d, Pstar, Pres, Mres,
C0res, z);
double Pczres = Pcz(z, a, b);
double Wczres = Wcz(z, k, d);
double Ckres = Ck(Nu, Pczres, Wczres, Cres);

```

```

Random x = new Random();

```

```

Gp = Convert.ToDouble(x.Next(50, 1000));
Fp = Convert.ToDouble(x.Next(0, 20 * 1000))/
1000;
Wp = Convert.ToDouble(x.Next(5, 500))/
1000;
AlphaH = Convert.ToDouble(x.Next(0,
20 * 1000))/
1000;
Wc = Convert.ToDouble(x.Next(3, 320))/
10000;
Gc = Convert.ToDouble(x.Next(100, 500));
Pstar = Convert.ToDouble(x.Next(0,
100 * 1000)) / 1000;

```

```

P0res = P0(Gp, Fp, S, Wp);
Pres = P(Gp, Fp, S, Wp);
Dres = D(AlphaH, Wc, Gc, Pstar, Pres, Mres);
C0res = C0(AlphaH, Wc, Gc, Pstar, Pres, Mres,
Dres);
Cres = C(k, a, b, d, Pstar, Pres, Mres,
C0res, z);
Pczres = Pcz(z, a, b);
Wczres = Wcz(z, k, d);
Ckres = Ck(Nu, Pczres, Wczres, Cres);

```

```

P0res = P0(Gp, Fp, S, Wp);
Pres = P(Gp, Fp, S, Wp);
Dres = D(AlphaH, Wc, Gc, Pstar, Pres, Mres);
C0res = C0(AlphaH, Wc, Gc, Pstar, Pres, Mres, Dres);
Cres = C(k, a, b, d, Pstar, Pres, Mres, C0res, z);
Pczres = Pcz(z, a, b);
Wczres = Wcz(z, k, d);
Ckres = Ck(Nu, Pczres, Wczres, Cres);

```

```

Console.WriteLine(P0res);
Console.WriteLine(Pres);
Console.WriteLine(C0res);
Console.WriteLine(Cres);
Console.WriteLine(Ckres);

```

```

Console.ReadKey();

```

```

}

```

```

double Pcz(double z, double a, double b)

```

```

{
    return (a * z + b);
}

double Wcz(double z, double k, double d)
{
    return (k * z + d);
}

double P0(double Gp, double Fp, double S, double Wp)
{
    return (Gp / (Fp * S + Wp));
}

double P(double Gp, double Fp, double S, double Wp)
{
    return (Fp * Gp * S / (Fp * S + Wp) * Wp);
}

double D(double AlphaH, double Wc, double Gc, double
Pstar, double Pres, double Mres)
{
    return ((AlphaH * Pres * Mres + Wc * Pres * Mres -
Gc * Pstar) * (AlphaH * Pres * Mres + Wc * Pres *
Mres - Gc * Pstar) + 4 * Wc * Pstar * Gc * Pres *
Mres);
}

double C0(double AlphaH, double Wc, double Gc, double
Pstar, double Pres, double Mres, double Dres)
{
    return ((-AlphaH * Pres * Mres - Wc * Pres * Mres +
Gc * Pstar + Math.Sqrt(Dres)) / (2 * Wc * Pstar));
}

```

```

double C(double k, double a, double b, double d, double
Pstar, double Pres, double Mres, double C0res, double z)
{
    return (Pres * Mres * C0res * Math.Exp(-k * z / a) *
Math.Pow(Math.Abs(a * z + b), (k * b - a * d) / (a * a)) /
(a * a));
}

double Ck(double Nu, double Pczres, double Wczres,
double Cres)
{
    return (Math.Pow(2, Nu) * Pczres * Cres / Wczres);
}
}
}

```